

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

0 375 617
A1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 89810952.5

(51) Int. Cl.⁵: C07D 239/60

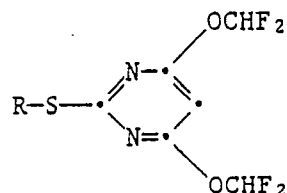
(22) Anmeldetag: 13.12.89

(30) Priorität: 22.12.88 US 288751

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
27.06.90 Patentblatt 90/26(34) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE(71) Anmelder: CIBA-GEIGY AG
Klybeckstrasse 141
CH-4002 Basel(CH)(72) Erfinder: Seifert, Gottfried
Mühlemattweg 20
CH-4312 Magden(CH)
Erfinder: Hässig, Robert, Dr.
Gänsackerring 3
CH-5264 Gipt-Oberfrick(CH)

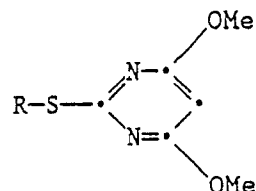
(54) Verfahren zur Herstellung von Pyrimidinderivaten.

(57) 4,6-Bis-difluormethoxypyrimidine der Formel 1



worin

R C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet, werden hergestellt, indem man ein 4,6-Dihydroxypyrimidindialkalisalz der Formel II



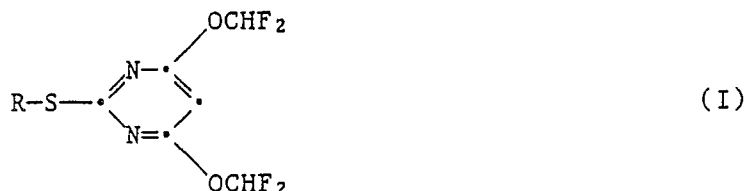
worin

R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat und Me für ein Alkalimetall steht, in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der Ketone und Alkylcyanide in Gegenwart von 0,05 bis 1,1 Mol Wasser pro Mol eingesetztes Dialkalisalz der Formel II mit Chlordifluormethan umgesetzt.

EP 0 375 617 A1

Verfahren zur Herstellung von Pyrimidinderivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4,6-Bis-difluormethoxypyrimidinen der Formel I



in welcher

R C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet.

Unter Alkyl ist geradkettiges oder verzweigtes Alkyl zu verstehen, z.B.: Methyl, Aethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl oder die isomeren Butyl.

Als Substituenten für Phenyl oder Benzyl kommen beispielsweise Alkyl, Halogen, Nitro oder Alkoxy in Betracht.

Die 4,6-Bis-difluormethoxypyrimidine der Formel I sind wertvolle Zwischenprodukte. Sie können beispielsweise durch Oxidation in die entsprechenden Sulfone übergeführt werden, die bei der weiteren Umsetzung mit Ammoniak oder einem primären Amin die entsprechenden 2-Amino-4,6-bis-difluormethoxypyrimidine ergeben, die bei der weiteren Umsetzung mit einem geeigneten Phenylsulfonylisocyanat oder H-(Phenylsulfonyl)-carbamat herbizid wirksame Sulfonylharnstoffe liefern. Solche herbizid wirksamen Sulfonylharnstoffe sind beispielsweise in den publizierten europäischen Patentanmeldungen EP-A-0 072 347, EP-A-0 084 020 und EP-A-0 094 790 beschrieben.

Es ist bekannt, 4,6-Bis-difluormethoxy-2-methylthiopyrimidin durch Umsetzung von 4,6-Dihydroxypyrimidin mit Chlordifluormethan in Dioxan in Gegenwart von wässriger Natronlauge herzustellen. Nach diesem Verfahren wird 4,6-Bis-difluormethoxy-2-methylthiopyrimidin lediglich in einer Ausbeute von 25% d. Th. erhalten (vgl. USP 4 542 216, Beispiel 5). Dagegen werden bei der Ueberführung in das 2-Methylsulfonyl-4,6-bis-difluormethoxypyrimidin und dessen Umsetzung zum 2-Amino-4,6-bis-difluormethoxypyrimidin sehr gute bis quantitative Ausbeuten erzielt.

Es ist daher das Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der 4,6-Bis-difluormethoxypyrimidine der Formel I bereitzustellen, nach dem diese Verbindungen in guter Ausbeute hergestellt werden können.

Gemäss vorliegender Erfindung wird vorgeschlagen, die 4,6-Bis-difluormethoxypyrimidine der Formel I in der Weise herzustellen, dass man ein 4,6-Dihydroxypyrimidindialkalisalz der Formel II



45 worin

R die unter Formel I angegebene Bedeutung hat und Me für ein Alkalimetall steht, in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der Ketone und Alkylcyanide in Gegenwart von 0,05 bis 1,1 Mol Wasser pro Mol eingesetztes Dialkalisalz der Formel II mit Chlordifluormethan umsetzt.

Geeignete Lösungsmittel aus der Gruppe der Ketone sind beispielsweise Aceton, Methyläthylketon, Diäthylketon, Methylisopropylketon oder Methylisobutylketon. Als Lösungsmittel geeignete Alkylcyanide sind beispielsweise Acetonitril oder Propionitril. Bevorzugte Lösungsmittel sind Acetonitril, Propionitril, Aceton und Methyläthylketon. Ein besonders bevorzugtes Lösungsmittel ist Acetonitril. Die vorgenannten Lösungsmittel werden vorteilhaft in einer Menge von 400 bis 3000 ml, vorzugsweise 500 bis 1000 ml pro Mol Dialkalisalz der Formel II verwendet.

Ausgangs- und Endprodukte des erfindungsgemässen Verfahrens sind bekannt. Die Dialkalisalze der Formel II können in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden 4,6-Dihydroxypyrimidinen, beispielsweise durch Umsetzung mit Alkalihydroxiden oder Alkalialkoholaten, hergestellt werden.

Besonders vorteilhaft kann die erfindungsgemässe Umsetzung des Dialkalisalzes der Formel II mit Chlordifluormethan in Gegenwart von 0,13 bis 0,6 Mol Wasser pro Mol eingesetztes Dialkalisalz der Formel II durchgeführt werden.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann in einem weiten Temperaturbereich durchgeführt werden. Geeignete Reaktionstemperaturen liegen insbesondere im Bereich von + 20 °C bis + 100 °C. Vorzugsweise wird die Umsetzung bei einer Temperatur von + 40 °C bis + 60 °C durchgeführt.

Es ist ferner vorteilhaft, die Umsetzung des Dialkalisalzes der Formel II mit Chlordifluormethan in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchzuführen. Die Phasentransferkatalysatoren können in einer Menge von 0,01 bis 0,25 Mol pro Mol Dialkalisalz der Formel II eingesetzt werden. Bevorzugt verwendet man 0,05 bis 0,15 Mol Phasentransferkatalysator pro Mol Dialkalisalz der Formel II.

Als Phasentransferkatalysatoren sind generell quartäre Ammoniumsalze und Kronenäther geeignet. Bevorzugte Phasentransferkatalysatoren sind 18-Crown-6, Benzyltrimethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tetramethylammoniummethansulfat und Tetramethylammoniumchlorid. Besonders bevorzugt ist Tetramethylammoniumchlorid.

Die Umsetzung des Dialkalisalzes der Formel II mit Chlordifluormethan kann bei Normaldruck oder unter erhöhtem Druck durchgeführt werden. Vorzugsweise wird die Umsetzung unter erhöhtem Druck durchgeführt. Geeignete Drucke liegen im Bereich von 1 bis 100 bar. Ein bevorzugter Druckbereich, in welchem die Reaktion durchgeführt werden kann, liegt bei 1 bis 20 bar.

Das Chlordifluormethan kann in äquimolaren Mengen oder im Ueberschuss eingesetzt werden.

Zweckmässigerweise verwendet man eine Menge von 1,5 bis 10 Mol Chlordifluormethan pro Mol Dialkalisalz der Formel II. Bevorzugt ist eine Menge von 4 bis 6 Mol Chlordifluormethan pro Mol Dialkalisalz der Formel II.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird ein Dinatriumsalz der Formel II in Gegenwart von 0,13 bis 0,6 Mol Wasser und 0,05 bis 0,15 Mol Tetramethylammoniumchlorid pro Mol eingesetztes Dinatriumsalz der Formel II in 500 bis 1000 ml Acetonitril pro Mol Dinatriumsalz der Formel II bei einer Temperatur von + 40 °C bis + 60 °C und einem Druck von 1 bis 20 bar mit Chlordifluormethan umgesetzt.

Mit dem erfindungsgemässen Verfahren wird es möglich, die 4,6-Bis-difluormethoxy-pyrimidine der Formel I ausgehend von den 4,6-Dihydroxypyrimidindialkalisalzen der Formel II in Ausbeuten von bis zu 68 % d. Th. herzustellen, während, wie eingangs erwähnt, nach dem bisher bekannten Verfahren lediglich eine Ausbeute von 25 % d. Th. erzielbar ist.

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens besteht darin, dass man das im Ueberschuss eingesetzte Chlordifluormethan für einen neuen Ansatz wiederverwenden kann, während es nach den bekannten Verfahren durch Hydrolyse verloren geht.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert:

40

Beispiel 1: Herstellung von 4,6-Bis-difluormethoxy-2-methylthiopyrimidin

In einem Rührautoklaven werden 101 g wasserfreies 4,6-Dihydroxy-2-methylthiopyrimidindinatriumsalz und 8 g Tetramethylammoniumchlorid mit 500 ml Acetonitril und 2,5 g Wasser vermischt. Nach Verschliesen des Autoklaven und Aufheizen auf + 50 °C werden innerhalb von 15 Minuten aus einem Zulaufgefäss aus Stahl 215 g Chlordifluormethan zugegeben, wobei sich im Autoklaven ein Druck von 2 bar einstellt.

Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden wird der Autoklav belüftet. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch abfiltriert und der Filtrückstand mit Acetonitril gewaschen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum bei + 80 °C und Waschen der Produktschmelze mit 200 ml heissem Wasser erhält man 98 g (68 % d. Th.) 4,6-Bis-difluormethoxy-2-methylthiopyrimidin mit einem Gehalt von 90 %.

Beispiel 2:

Wird bei Beispiel 1 das Acetonitril durch Aceton ersetzt, so erhält man bei sonst analoger Arbeitsweise 78 g 4,6-Bis-difluormethoxy-2-methylthiopyrimidin (54 % d. Th.) mit einem Gehalt von 90 %.

Beispiel 3:

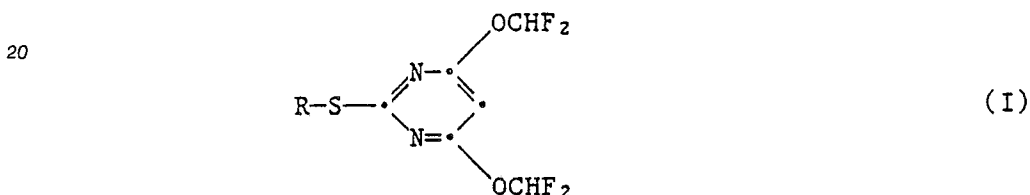
Wird bei Beispiel 1 das 4,6-Dihydroxy-2-methylthiopyrimidindinatriumsalz durch das entsprechende 4,6-Dihydroxy-2-methylthiopyrimidindikaliumsalz ersetzt, erhält man bei sonst analoger Arbeitsweise 54 g (38 % d. Th.) 4,6-Bis-difluormethoxy-2-methylthiopyrimidin mit einem Gehalt von 90 %.

Beispiel 4:

Wird in Beispiel I das Tetramethylammoniumchlorid durch Benzyltrimethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid oder Tetramethylammoniummethansulfat ersetzt, erhält man bei sonst analoger Arbeitsweise die gleiche Menge an Produkt wie in Beispiel 1.

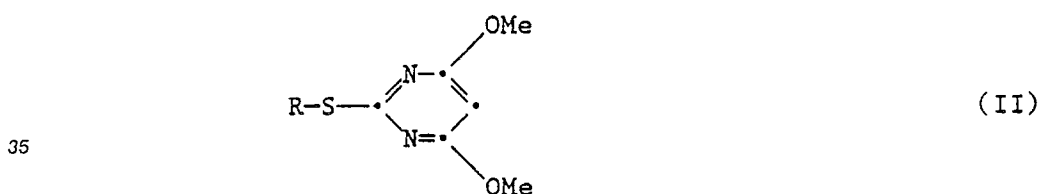
Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 4,6-Bis-difluormethoxypyrimidinen der Formel 1



worin

R C₁-C₄-Alkyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Benzyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 4,6-Dihydroxypyrimidindialkalisalz der Formel II



worin

R die unter Formel 1 angegebene Bedeutung hat und Me für ein Alkalimetall steht, in einem Lösungsmittel aus der Gruppe der Ketone und Alkylcyanide in Gegenwart von 0,05 bis 1,1 Mol Wasser pro Mol eingesetztes Dialkalisalz der Formel II mit Chlordifluormethan umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Aceton, Methyläthylketon, Diäthylketon, Methylisopropylketon, Methylisobutylketon, Acetonitril oder Propionitril verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Dialkalisalzes der Formel II mit Chlordifluormethan in Gegenwart von 0,13 bis 0,6 Mol Wasser pro Mol eingesetztes Dialkalisalz der Formel II durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Acetonitril, Aceton oder Methyläthylketon verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Acetonitril verwendet.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Lösungsmittel in einer Menge von 400 bis 3000 ml pro Mol Verbindung der Formel II einsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Lösungsmittel in einer Menge von 500 bis 1000 ml pro Mol Verbindung der Formel II einsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Me für Natrium oder Kalium steht.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung des Dialkalisalzes der Formel II mit Chlordifluormethan in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators durchführt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phasentransferkatalysator ein quartäres Ammoniumsalz oder einen Kronenäther verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phasentransferkatalysator 18-Crown-6, Benzyltrimethylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tetramethylammoniummethansulfat oder Tetramethylammoniumchlorid verwendet.

12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man den Phasentransferkatalysator in einer Menge von 0,01 bis 0,25 Mol pro Mol Dialkalisalz der Formel II einsetzt.

13. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man den Phasentransferkatalysator in einer Menge von 0,05 bis 0,15 Mol pro Mol Dialkalisalz der Formel II einsetzt.

14. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Phasentransferkatalysator Tetramethylammoniumchlorid verwendet.

15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Dialkalisalz der Formel II bei einer Temperatur von +20°C bis +100°C mit Chlordifluormethan umsetzt.

16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Dialkalisalz der Formel II bei einer Temperatur von +40°C bis +60°C mit Chlordifluormethan umsetzt.

17. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Dialkalisalz der Formel II bei einem Druck von 1 bis 100 bar mit Chlordifluormethan umsetzt.

18. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Dialkalisalz der Formel II bei einem Druck von 1 bis 20 bar mit Chlordifluormethan umsetzt.

19. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Me für Natrium steht.

20. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Chlordifluormethan in einer Menge von 1,5 bis 10 Mol pro Mol Dialkalisalz der Formel II einsetzt.

21. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das Chlordifluormethan in einer Menge von 4 bis 6 Mol pro Mol Dialkalisalz der Formel II einsetzt.

22. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Dinatriumsalz der Formel II in 500 bis 1000 ml Acetonitril pro Mol Dinatriumsalz der Formel II in Gegenwart von 0,13 bis 0,6 Mol Wasser und in Gegenwart von 0,05 bis 0,15 Mol Tetramethylammoniumchlorid pro Mol Dinatriumsalz der Formel II bei einer Temperatur von +40°C bis +60°C und einem Anfangsdruck von 1 bis 20 bar mit Chlordifluormethan umsetzt.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
A	EP-A-0 158 594 (CIBA-GEIGY AG) * Beispiel 5 *; & US - A - 4 542 216 (Kat. D) ---	1	C 07 D 239/60
A	EP-A-0 244 359 (CIBA-GEIGY AG) * Anspruch 1 * -----	1	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			C 07 D 239/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 15-02-1990	Prüfer HASS C V F
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	